

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Fromilid® 250 mg film tableta të mbështjellura
Fromilid® 500 mg film tableta të mbështjellura
Fromilid® 125 mg/5 ml granula për suspension oral

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 250 mg apo 500 mg klaritromicinë.

5 ml suspension oral përmban 125 mg klaritromicinë. 1 ml suspension oral përmban 25 mg klaritromicinë.

Ekscipientët me efekt të njohur

	125 mg/5 ml granula
sukrozë	331,0 mg/ml

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur
Tabletat 250 mg dhe 500 mg janë me ngjyrë të verdhë me nuançë të lehtë të ngjyrës kafe, janë ovale dhe bikonvekse.

Granulat për suspension oral
Granulat për suspension oral 125 mg/5 ml janë granula ngjyrë të bardhë e me nuanca të së bardhës, të imëta, jo uniforme me aromë bananeje.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Infeksionet e traktit të sipërm respirator (tonsilofaringit, otitis media, sinusit akut), infeksionet e traktit të poshtëm respirator (bronkit bakterial akut, përkeqësim akut i bronkitit kronik, pneumonia e marrë në komunitet dhe pneumonia jo tipike), infeksionet e lëkurës dhe ato nënlëkurore, infeksionet mykobakteriale (*Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*) dhe parandalimin e përhapjes së këtyre infeksioneve te pacientët me SIDA dhe çrrënjosjen e *Helicobacter pylori* te pacientët me ulçerë duodenale apo gastrike (gjithnjë në kombinim me barëra tjera).

Fromilid tabletat indikohen te të rriturit dhe fëmijët e moshës 12 vjeç e më shumë.
Fromilid granulat për suspension oral indikohen te fëmijët e moshës prej 6 muaj deri në 12 vjeç.

Duhet pasur në konsideratë udhëzimin zyrtar për përdorimin e duhur të agjentëve antibakterial.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

PI_Text038991_1	12.09.2024 - Updated: 12.09.2024	Page 1 of 20
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dozimi

Të rriturve dhe fëmijëve mbi 12 vjeç u jepen tabletat zakonisht 250 mg çdo 12 orë. Për trajtimin e sinusitit, infeksioneve më të rënda dhe kur infeksioni shkaktohet nga *Haemophilus influenzae*, jepen tabletat prej 500 mg çdo 12 orë.

Për zhdukjen e *H. pylori*, jepen tabletat 250 mg deri 500 mg dy herë në ditë, zakonisht për 7 ditë, së bashku me barëra tjera.

Për trajtimin dhe parandalimin e përhapjes së infeksionit kompleks me *Mycobacterium avium*, jepen 500 mg çdo 12 orë. Dozat mund të rriten. Doza maksimale ditore është 2 g. Trajtimi i infeksionit kompleks i *Mycobacterium avium* është afatgjatë.

Kohëzgjatja e zakonshme e trajtimit është 6 deri në 14 ditë.

Popullata pediatrike

Fëmijëve nën moshën 12 vjeçare u jepet suspensioni oral, zakonisht 15 mg/kg të peshës trupore në ditë në dy doza.

Eksperimentet klinike janë realizuar duke përdorur suspension klaritromicinë te fëmijët e moshës prej 6 muaj deri në 12 vjeç. Prandaj, fëmijët nën moshën 12 vjeç duhet të përdorin granula për suspension oral klaritromicinë.

Për trajtimin dhe parandalimin e përhapjes së infeksionit kompleks të *Mycobacterium avium* te fëmijët, jepen 15 mg/kg në ditë në dy doza. Doza maksimale ditore për fëmijë është 1 g. Trajtimi i infeksionit kompleks i *Mycobacterium avium* është afatgjatë. Nuk janë bërë studime lidhur me efikasitetin dhe sigurinë e klaritromicinës te fëmijët nën moshën 6 mujore dhe fëmijët me infeksion kompleks me *Mycobacterium avium* nën moshën prej 20 muajsh.

Dozimi te fëmijët bazohet në peshën e tyre trupore. Tabela e mëposhtme paraqet udhëzimet për dozim.

Pesha trupore e fëmijës	Doza në ml për suspension oral 125 mg/5 ml (shiringë)	Doza në mg
33 kg	10 ml dy herë në ditë (2)	250 mg
24 kg	7,5 ml dy herë në ditë (1½)	187,5 mg
16 kg	5 ml dy herë në ditë (1)	125 mg
8 kg	2,5 ml dy herë në ditë (½)	62,5 mg

Kohëzgjatja e zakonshme e trajtimit te popullata pediatrike është 5 deri 10 ditë.

Pacientët me çrregullim hepatic

Nuk kërkohen rregullime të dozës në rastet e çrregullimeve të lehta dhe atyre mesatare hepatike nëse funksioni renal është normal.

Pacientët me çrregullime renale

Te pacientët me çrregullim renale me klirens të kreatininës më pak se 30 ml/min, doza e klaritromicinës duhet të zvogëlohet përgjysmë, d.m.th. 250 mg një herë në ditë apo 250 mg dy herë në ditë në rastet e infeksioneve më të rënda. Trajtimi te këta pacientë nuk duhet të vazhdohet më shumë se 14 ditë. Meqë tableta me veprim të zgjatur nuk mund të ndahet, doza nuk mund të zvogëlohet nga 500 mg në ditë dhe kjo formë farmaceutike nuk duhet të përdoret në këtë grup të pacientëve (shiko seksionin 4.3).

Mënyra e administrimit

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Film tableta të mbështjellura

Tabletat nuk duhet të thyhen. Ato duhet të gëlltiten të tëra dhe të pastrohen me lëng.

Granula për suspension oral

Rekomandohet që fëmijët të pinë ca lëng pas marrjes së suspensionit oral. Suspensioni oral përmban granula të imëta, të cilat nuk duhet përtypur pasi që përbërësit e tyre kanë shije të hidhur. Për dhënien e barit është dhënë në pako një shiringë orale me shkallë nga 1 ml deri në 5 ml me rritje të shkallës prej 0,2 dhe 1,25 ml. Një shiringë e plotë mbanë 5 ml suspension, i cili përmban 125 mg klaritromicinë. Pas çdo përdorimi, shiringa duhet shpërlarë me ujë.

Përgatitja e suspensionit

Për përgatitjen e 60 ml suspension (125 mg/5 ml), kërkohen 42 ml ujë të pastruar apo ujë të vluar dhe të ftohur. Tunde shishen për të ndarë granulat. Shto afërsisht ½ e sasisë së nevojshme të ujit. Tunde mirë menjëherë në mënyrë që e gjithë përmbajtja të përzihet me ujë, më pas shto pjesën e mbetur të ujit. Menjëherë vazhdo ta tundësh mirë shishen. Suspensioni i përgatitur duhet të arrijë nivelin deri te vija e shënuar në shishe.

Suspension oral prej 125 mg/5 ml është suspension me ngjyrë të bardhë në të verdhë, homogjen dhe me aromë bananeje.

4.3 Kundër-indikacionet

Hipersensitivitet në substancën aktive apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1, apo në antibiotikët tjerë makrolid.

Është kundërindikuar përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës dhe ergotaminës ose dihidroergotaminës, meqë kjo mund të rezultojë në toksicitet të ergotit.

Meqë doza nuk mund të zvogëlohet nga 500 mg në ditë, tabletat me veprim të zgjatur kundërindikohen te pacientët me klirens të kreatininës më pak se 30 ml/min. Të gjitha formulimet tjera mund të përdoren në këtë grup të pacientëve.

Është kundërindikuar përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës dhe midazolamit oral (shih pjesën 4.5). Marrja e njëkohshme e klaritromicinës dhe cilësdo nga barërat në vijim kundërindikohet: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid, terfenadin pasi që kjo mund të rezultojë në prolongim të QT-së dhe në aritmi kardiake, duke përfshirë takikardinë ventrikulare, fibrilacionin ventrikular dhe torsades de pointes (shiko seksionin 4.4 dhe 4.5).

Klaritromicina nuk duhet t'u jepet pacientëve me histori të zgjatjes së QT (zgjatje e lindur ose e dokumentuar e fituar e QT) ose aritmisë kardiake ventrikulare, duke përfshirë torsades de pointes (shih pjesët 4.4 dhe 4.5).

Marrja e njëkohshme me ticagrelor apo ranolazin kundërindikohet.

Është kundërindikuar përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës dhe lomitapidit (shih pjesën 4.5).

Klaritromicina nuk duhet përdorur njëkohësisht me inhibitorët e reduktazës HMG-CoA (statinat) që në shkallë të madhe metabolizohen nga CYP3A4 (lovastatina apo simvastatina) për shkak të rritjes së rrezikut nga miopatia, duke përfshirë rabdomiolizën (shiko seksionin 4.5).

Ashtu si me frenuesit e tjerë të fortë të CYP3A4, klaritromicina nuk duhet të përdoret tek pacientët që marrin kolkicinë.

Klaritromicina nuk duhet t'u jepet pacientëve me çrregullime të elektrolitit (hipokalemia ose hipomagnesemia, për shkak të rrezikut nga zgjatja e intervalit QT).

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klaritromicina nuk duhet përdorur te pacientët të cilët vuajnë nga dëmtimi i rëndë hepatic i kombinuar me çrregullim renal.

4.4 Paralajmërim dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Përdorimi i çdo terapie antimikrobike, siç është klaritromicina, për ta trajtuar infeksionin me *H. pylori*, mund të përzgjidhet për organizmat rezistente ndaj barnave.

Mjeku nuk duhet të përshkruajë klaritromicinë për gratë shtatzënë pa i vlerësuar me kujdes benefitet e krahës rrezikut, posaçërisht gjatë tre muajve të parë të shtatzënisë (shiko seksionin 4.6).

Këshillohet të kihet kujdes te pacientët me insuficiencë të rëndë renale (shiko seksionin 4.2).

Klaritromicina kryesisht ekskretohet nga mëlçia. Prandaj, duhet pasur kujdes në dhënien e antibiotikut pacientëve me funksion të çrregulluar hepatic. Duhet pasur kujdes gjithashtu gjatë dhënies së klaritromicinës pacientëve me çrregullim mesatar deri te ai i rëndë renal (shih pjesën 4.2). Disfunksioni hepatic, duke përfshirë rritjen e enzimave të mëlçisë, dhe hepatitin hepatocelular dhe/ose kolestatik, me ose pa verdhëz, është raportuar me klaritromicinë. Ky disfunksion hepatic mund të jetë i rëndë dhe zakonisht është i kthyeshëm.

Janë raportuar raste të dëmtimit fatal hepatic (shiko seksionin 4.8). Disa pacientë mund të ketë pasur sëmundje hepatike ekzistuese paraprakisht apo mund të kenë qenë duke marrë produkte tjera mjekësore hepatotoksike. Pacientët duhen këshilluar që të ndërpresin trajtimin dhe të kontaktojnë mjekun e tyre nëse zhvillohen shenja dhe simptoma të sëmundjes hepatike, siç janë anoreksia, verdhëza, urina me ngjyrë të errët, pruriti apo abdomeni i butë.

Koliti pseudomembranoz është raportuar me pothuajse të gjithë agjentët antibakterial, duke përfshirë makrolidet dhe mund të sillet në nivel të ashpërsisë nga ai mesatar deri në rrezik për jetën. Diarreja që lidhet me *Clostridium difficile*-(CDAD) është raportuar me përdorimin e pothuajse të gjithë agjentëve antibakterial, duke përfshirë klaritromicinën dhe mund të sillet në nivel të ashpërsisë nga diarreja mesatare deri në kolit fatal. Trajtimi me agjentë antibakterial ndryshon florën normale në zorrë, që mund të çojë në rritjen e tepërt të *C. difficile*. CDAD duhet të kihet parasysh te të gjithë pacientët që paraqiten me diarre pas përdorimit të antibiotikëve. Është i nevojshëm një historik mjekësor i kujdesshëm meqë CDAD-ja është raportuar se paraqitet mbi dy muaj pas marrjes së agjentëve antibakterial. Prandaj, duhet marrë në konsideratë ndërprerjen e terapisë me klaritromicinë pavarësisht indikacioneve. Duhet kryer analizën mikrobiale dhe duhet filluar me trajtimin adekuat. Barërat që inhibojnë peristaltikën duhet shmangur.

Ka pasur raporte pas-marketingut për toksicitet me colchicine me marrje të njëkohshme të klaritromicinës dhe colchicinës, posaçërisht te të moshuarit, disa nga të cilat janë paraqitur te pacientët me insuficiencë renale. Te disa pacientë të tillë janë raportuar edhe vdekje (shiko seksionin 4.5). Dhënia e njëkohshme e klaritromicinës dhe colchicinës kundërrindikohet (shiko seksionin 4.3).

Këshillohet të kihet kujdes lidhur me dhënien e njëkohshme të klaritromicinës dhe triazolobenzodiazepinave, siç janë triazolam dhe midazolam (shiko seksionin 4.5).

Këshillohet të kihet kujdes lidhur me dhënien e njëkohshme të klaritromicinës dhe barërave tjera ototoksike, posaçërisht me aminoglikoside. Gjatë dhe pas trajtimit duhet bërë monitorimin e funksionit vestibular dhe auditor.

Efektet kardiovaskulare

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Zgjatja e intervalit QT, që reflekton efekte në ripolarizimin kardial që e sjell rrezikun nga zhvillimi i aritmisë kardiale dhe torsade de pointes, është parë tek pacientët e trajtuar me makrolide, përfshirë klaritromicinën (shih pjesën 4.8). Për shkak të rrezikut të shtuar nga zgjatja e QT dhe aritmia ventrikulare (përfshirë torsade de pointes), përdorimi i klaritromicinës është kundërlindur: tek pacientët që marrin astemizolit, cisapridit, domperidon, pimoqid dhe terfenadinë; tek pacientët me hipokalemi; dhe tek pacientët me histori të zgjatjes së QT ose aritmisë kardiale ventrikulare (shih pjesën 4.3).

Për më tepër, klaritromicina duhet të përdoret me kujdes tek:

- Pacientët me sëmundje të artereve koronare, insuficiencë të rëndë kardiale, çrregullime në përçueshmëri apo bradikardi që është relevante në aspektin klinik.
- Pacientët që marrin njëkohësisht produkte mjekësore të tjera që ndërlidhen me zgjatjen e QT, përveç atyre që janë kundërlindur.

Studimet epidemiologjike të cilat hulumtojnë rrezikun nga rezultatet e pakënaqshme kardiovaskulare me makrolide kanë treguar rezultate të ndryshueshme. Disa studime të observacionit kanë identifikuar rrezik të rrallë afatshkurtër nga aritmia, infarkti i miokardit dhe vdekshmëri kardiovaskulare të ndërlidhur me makrolide, duke përfshirë klaritromicinën. Shqyrtimi i këtyre rezultateve duhet të jetë i balancuar me përparësitë e trajtimit me rastin e përshkrimit të klaritromicinës.

Pneumonia: Duke marrë në konsideratë rezistencën në rritje të *Streptococcus pneumoniae* ndaj makrolideve, është me rëndësi që të bëhet analiza e ndjeshmërisë kur bëhet përshkrimi i klaritromicinës për pneumoninë e fituar në komunitet. Në pneumoninë e fituar në spital, klaritromicina duhet të përdoret në kombinim me antibiotikët e përshtatshëm shtesë.

Infeksionet e lëkurës dhe indit të butë të nivelit të lehtë deri te ai mesatar: Këto infeksione shkaktohen më së shpeshti nga *Staphylococcus aureus* dhe *Streptococcus pyogenes*, ku të dyja mund të jenë rezistente në makrolide. Prandaj, është me rëndësi që të kryhet analiza e ndjeshmërisë. Në rastet kur nuk mund të përdoren antibiotikët *beta*-laktam (p.sh. për shkak të alergjisë), antibiotikët tjerë si klindamicina, mund të jenë barërat të zgjedhjes së parë. Aktualisht, makrolidet merren në konsideratë se luajnë rol vetëm në disa infeksione të lëkurës dhe indit të butë, siç janë ato që shkaktohen nga *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, dhe erysipelas dhe në rastet kur trajtimi me penicilinë nuk mund të përdoret.

Në rast të reagimeve të forta akute të ndjeshmërisë, siç është anafilaksa, reagimet e rënda të padëshiruara të lëkurës (SCAR) (p.sh. pustuloza akute ekzantematike e gjeneralizuar (AGEP), sindromi Stevens-Johnson, nekroliza toksike epidermale dhe puçrrat me eozinofili dhe simptoma sistematike (DRESS)), terapia me klaritromicinë duhet të ndërpritet menjëherë dhe të fillohet trajtimi i duhur.

Klaritromicina duhet të përdoret me kujdes kur jepet njëkohësisht me barërat që nxisin enzimën citokrom CYP3A4 (shiko seksionin 4.5).

Inhibitorët e reduktazës HMG-CoA (statinat): Përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës me lovastatin apo simvastatin kundërlindkohet (shiko seksionin 4.3). Kujdes duhet kushtuar kur klaritromicina përshkruhet me statina tjera. Rabdomioliza është raportuar në pacientët që marrin klaritromicinë dhe statin. Pacientët duhet të monitorohen për shenja dhe simptoma të miopatisë. Në rastet kur përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës me statina është i pashmangshëm, rekomandohet që të përshkruhet doza më e ulët e regjistruar e statinës. Mund të merret në konsideratë përdorimi i statinës që nuk varet nga metabolizimi i CYP3A (p.sh. fluvastatina).

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Agjentët oral hipoglikemik/Insulina: Përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës dhe agjentëve oral hipoglikemik (siç është sulfonilureas) dhe/ose insulinës mund të rezultojë në hipoglikemi të konsiderueshme. Rekomandohet monitorimi i kujdesshëm i glukozës (shiko seksionin 4.5).

Antikoagulantët oral: Ekziston rreziku i hemorragjisë së rëndë dhe ngritjeve të konsiderueshme në Raportin Ndërkombëtar të Normalizuar (INR) dhe kohën e protrombimit kur klaritromicina jepet bashkë me varfarinën (shiko seksionin 4.5). INR-ja dhe kohët e protrombimit duhet të monitorohen shpesh derisa pacientët janë duke marrë në të njëjtën kohë klaritromicin dhe antikoagulantë oral.

Duhet pasur kujdes kur klaritromicina administrohet së bashku me antikoagulantët oralë me veprim të drejtpërdrejtë, siç janë dabigatran, rivaroksaban dhe apiksaban, veçanërisht tek pacientët me rrezik të lartë nga gjakderdhja (shih pjesën 4.5).

Sikur me antibiotikët tjerë, përdorimi afatgjatë mund të rezultojë në kolonizim me numër të rritur të bakteve dhe kërpudhave që nuk janë të ndjeshme. Nëse paraqiten super-infeksionet, duhet filluar me terapinë e përshtatshme.

Kujdes duhet kushtuar gjithashtu për mundësinë e rezistencës së gërshetuar ndërmjet klaritromicinës dhe barërave tjera makrolide, si dhe linkomicinës dhe klindamicinës.

Fromilid granulat për suspension oral përmbajnë saharozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të mostolerancës së fruktozës, keqabsorbim të glukozës-galaktozës apo insuficiencë të sukrazës-izomaltazës nuk duhet të marrin këtë bar.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Përdorimi i barërave në vijim kundërrindikohet rreptësisht për shkak të potencialit për efekte të rënda të ndërveprimit të barërave:

Astemizoli, cisapridi, domperidoni, pimizidi dhe terfenadina

Nivele të ngritura të cisapride janë raportuar te pacientët që marrin klaritromicinë dhe cisapride në të njëjtën kohë. Kjo mund të rezultojë në prolongim të QT-së dhe aritmi kardiake, duke përfshirë takikardinë ventrikulare, fibrilimin ventrikular dhe torsades de pointes. Efekte të ngjashme janë vërejtur te pacientët që marrin klaritromicinë dhe pimizid në të njëjtën kohë (shiko seksionin 4.3).

Makrolidet janë raportuar se ndryshojnë metabolizimin e terfenadinës që rezulton në nivele të ngritura të terfenadinës, që kohë pas kohë është lidhur me aritmi kardiake, siç janë prolongimi QT, takikardia ventrikulare, fibrilimi ventrikular dhe torsades de pointes (shiko seksionin 4.3). Në një studim me 14 vullnetarë të shëndetshëm, dhënia e njëkohshme e klaritromicinës dhe terfenadinës ka rezultuar në rritje dy apo trefish të nivelit të serumit të metabolitit të acidit të terfenadinës dhe në prolongim të intervalit QT, e cila nuk ka çuar në ndonjë efekt të detektueshëm klinikisht. Efekte të ngjashme janë vërejtur me dhënien e njëkohshme të astemizolit dhe makrolideve tjera.

Ergotamina/dihidroergotamina

Raportimet pas marketingut bëjnë të ditur që dhënia e klaritromicinës bashkë me ergotaminën apo dihidroergotaminën është lidhur me toksicitetin akut ergot të karakterizuar me vazospazëm dhe iskemi të ekstremiteteve dhe indeve tjera, duke përfshirë sistemin nervor qendror. Dhënia e njëkohshme e klaritromicinës dhe këtyre produkteve mjekësore kundërrindikohet (shiko seksionin 4.3).

Midazolami oral

Kur midazolam është dhënë së bashku me tabletat klaritromicinë (500 mg dy herë në ditë), AUC e midazolamit është rritur shtatëfish pas administrimit oral të midazolamit. Përdorimi i njëkohshëm i midazolamit oral dhe klaritromicinës është kundërrindikuar (shih pjesën 4.3).

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Inhibitorët e reduktazës HMG-CoA (statinat)

Përdorimi i njëkohshëm i lovastatinës apo simvastatinës kundërrindikohet (shiko seksionin 4.3) pasi që këto statina në shkallë të madhe metabolizohen nga CYP3A4 dhe trajtimi i njëkohshëm me klaritromicinë rritë përqendrimin e tyre në plazma, gjë që rritë rrezikun e miopatisë, duke përfshirë rabdomiolizën. Raportimet për rabdomiolizë janë bërë për pacientët që kanë marrë klaritromicinë bashkë me këto statina. Nëse trajtimi me klaritromicinë nuk mund të shmangët, terapia me lovastatinë apo simvastatinë duhet të pezullohet gjatë kohëzgjatjes së trajtimit.

Kujdes duhet kushtuar kur klaritromicina përshkruhet me statina. Në rastet kur përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës me statina është i pashmangshëm, rekomandohet që të përshkruhet doza më e ulët e regjistruar e statinës. Mund të merret në konsideratë përdorimi i statinës që nuk varet nga metabolizimi i CYP3A (p.sh. fluvastatina) (shiko seksionin 4.3). Pacientët duhet të monitorohen për shenja dhe simptoma të miopatisë.

Efektet e produkteve tjera mjekësore në klaritromicinë

Barërat që janë nxitës të CYP3A4 (p.sh. rifampicin, fenitoin, karbamazepine, fenobarbital, Wort e St John) mund të nxisin metabolizimin e klaritromicinës. Kjo mund të rezultojë në nivele nën-terapeutike të klaritromicinës që çojnë në rënie të efikasitetit. Për më tepër, mund të jetë e nevojshme që të monitorohen nivelet në plazma të nxitësit të CYP3A4, që mund të rritet falë inhibimit të CYP3A4 nga klaritromicina (shiko gjithashtu informatat relevante për produktin për inhibitorin e CYP3A4 të dhënë). Dhënia e njëkohshme e rifabutinës dhe klaritromicinës ka rezultuar në rritjen e rifabutinës dhe rënie të niveleve të serumit të klaritromicinës bashkë me rritjen e rrezikut nga uveiti.

Barërat në vijim dihet apo dyshohen se ndikojnë në qarkullimin e përqendrimeve të klaritromicinës; mund të jenë të nevojshme rregullimi i dozës së klaritromicinës apo marrja në konsideratë e trajtimeve alternative.

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin dhe rifapentine

Nxitësit e fortë të sistemit të metabolizimit të citokromit P450, siç janë efavirenz, nevirapinë, rifampicinë, rifabutin dhe rifapentinë, mund të përshpejtojnë metabolizimin e klaritromicinës dhe kështu ulin nivelet plazma të klaritromicinës, duke ngritur ato të 14-OH-klaritromicinës, metabolit që gjithashtu është aktiv në aspektin mikrobiologjik. Meqenëse aktivitetet mikrobiologjike të klaritromicinës dhe 14-OH-klaritromicinës janë të ndryshme për baktere të ndryshme, efekti i synuar terapeutik mund të dobësohet gjatë dhënies së njëkohshme të klaritromicinës dhe nxitësve të enzimës.

Etravirina

Ekspozimi i klaritromicinës ishte reduktuar nga etravirine; megjithatë, përqendrimet e metabolitit aktiv, 14-OH-klaritromicinës, ishin rritur. Pasi që 14-OH-klaritromicina ka reduktuar aktivitetin kundër kompleksit avium Mykobacterium (MAC), aktiviteti i përgjithshëm kundër këtij patogjeni mund të ndryshojë; prandaj, për trajtimin e MAC duhet marrë në konsideratë trajtime alternative.

Flukonazole

Dhënia e njëkohshme e flukonazolit 200 mg në ditë dhe klaritromicinës 500 mg dy herë në ditë te 21 vullnetarë të shëndetshëm ka çuar në rritje të minimumit mesatar në gjendje të qëndrueshme të përqendrimin të klaritromicinës (C_{min}) dhe hapësirën nën lakorën (AUC) prej 33% dhe 18%, respektivisht. Përqendrimet në gjendje të qëndrueshme të metabolitit aktiv 14-OH-klaritromicinë nuk janë ndikuar në mënyrë të konsiderueshme nga marrja e njëkohshme e flukonazole. Nuk është i nevojshëm rregullim i dozës së klaritromicinës.

Ritonavir

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Studimi farmakokinetik ka demonstruar që marrja e njëkohshme e ritonavir 200 mg çdo 8 orë dhe klaritromicin 500 mg çdo 12 orë ka rezultuar në inhibim të dukshëm të metabolizimit të klaritromicinës. C_{max} i klaritromicinës është rritur me 31%, C_{min} është rritur me 182% dhe AUC është rritur me 77% me dhënien e njëkohshme të ritonavirit. Në thelb është vërejtur inhibim i tërësishëm i formimit të 14-OH-klaritromicinës. Për shkak të dritares së madhe terapeutike për klaritromicinë, nuk është i nevojshëm rregullim i dozës te pacientët me funksion normal renal. Megjithatë, për pacientët me çrregullim renale duhet marrë në konsideratë rregullimet në vijim të dozimit: Për pacientët me CL_{CR} 30 deri 60 ml/min, doza e klaritromicinës duhet të reduktohet me 50%. Për pacientët me CL_{CR} < 30 ml/min, doza e klaritromicinës duhet të reduktohet me 75%. Dozat e klaritromicinës më të mëdha se 1 gm/ditë nuk duhet dhënë bashkë me ritonavir.

Rregullime të ngjashme të dozës duhet të merren në konsideratë te pacientët me funksion të zvogëluar renal kur ritonavir përdoret si përforcues farmakokinetik me inhibitorë tjerë të HIV proteazës, duke përfshirë atazanavirin dhe saquinavirin (shiko seksionin më poshtë, ndërveprimet Bi-direksionale të barit).

Efektet e klaritromicinës në produktet tjera mjekësore

Ndërveprimet e bazuara në CYP3A

Dhënia e klaritromicinës, i njohur që inhibon CYP3A, bashkë me barërat që kryesisht metabolizohen nga CYP3A mund të lidhet me ngritjet në përqendrimet e barit që mund të ngrijnë apo zgjatin edhe efektet terapeutike edhe ato negative të barit që merret njëkohësisht.

Përdorimi i klaritromicinës është kundërendikuar tek pacientët që marrin substrate CYP3A të astemizolit, cisapridit, domperidonit, pimozidit dhe terfenadinës për shkak të rrezikut nga zgjatja e QT-së dhe aritmive kardiake, duke përfshirë takikardinën ventrikulare, fibrilacionin ventrikular dhe torsades de pointes (shih pjesët 4.3 dhe 4.4).

Përdorimi i klaritromicinës është kundërendikuar edhe me alkaloidet ergot, midazolamin oral, frenuesit e reduktazës HMG CoA të metabolizuar kryesisht nga CYP3A4 (p.sh. lovastatina dhe simvastatina), kolcisina, ticagrelori dhe ranolazina (shih pjesën 4.3).

Përdorimi i njëkohshëm i klaritromicinës me lomitapid është kundërendikuar për shkak të potencialit për rritje të dukshme të transaminazave (shih pjesën 4.3).

Kërkohet kujdes nëse klaritromicina jepet bashkë me barnat e tjera që njihen si substrate të enzimës CYP3A, veçanërisht nëse substrati i CYP3A ka një marginë të ngushtë të sigurisë (p.sh. karbamazepina) dhe/ose substrati metabolizohet gjerësisht nga kjo enzimë. Mund të merren parasysh përshtatjet e dozës, ndërsa, kur është e mundur, koncentrimet e serumit tek barnat e metabolizuara kryesisht me CYP3A duhet të monitorohen nga afër tek pacientët që marrin edhe klaritromicinë njëkohësisht. Barnat ose klasat e barnave që dihet ose dyshohet se metabolizohen me të njëjtën izozimë CYP3A përfshijnë (por kjo listë nuk është gjithëpërfshirëse) alprazolam, karbamazepinë, cilostazol, ciklosporin, disopiramid, ibrutinib, metilprednisolon, midazolam (intravenoz), omeprazol, antikoagulantë oralë (p.sh. varfarinë), antipsikotikë atipikë (p.sh. quetiapinë), kinidinë, rifabutinë, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam dhe vinblastinë. Barërat që ndërveprojnë nga mekanizmi i ngjashëm përmes izozimave tjera brenda sistemit të citokromit P450 përfshijnë fenitoinën, teofilinën dhe valproatin.

Antikoagulantët oral me veprim të drejtpërdrejtë (DOAC-të)

Dabigatrani DOAC është substrat për transportuesin e fluksit P-gp. Rivaroksabani dhe apiksabani metabolizohen nëpërmjet CYP3A4 dhe janë po ashtu substrate për P-gp. Duhet pasur kujdes kur klaritromicina administrohet së bashku me këta agjentë, veçanërisht tek pacientët me rrezik të lartë nga gjakderdhja (shih pjesën 4.4).

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Antiaritmikët

Ka pasur raportime pas marketingut për paraqitje të torsades de pointes me përdorim të njëkohshëm të klaritromicinës me kuinidin apo disopiramid. Elektrokardiogramët duhet të monitorohen për prolongim të QT-së gjatë dhënies së klaritromicinës bashkë me këto barëra. Nivelet e kuinidinës dhe disopiramidës në serum duhet të monitorohen gjatë trajtimit me klaritromicinë.

Ka pasur raportime pas marketingut për hipoglikemi me marrjen e njëkohshme të klaritromicinës me disopiramid. Prandaj, duhet monitoruar nivelet e glukozës në gjak gjatë dhënies së njëkohshme të klaritromicinës me disopiramid.

Agjentët oral hipoglikemik/Insulina

Me disa barëra hipoglikemike, siç janë nateglinidi dhe repaglinidi, gjatë përdorimit të njëkohshëm mund të përfshihet inhibimi i enzimës CYP3A nga klaritromicina dhe të shkaktojë hipoglikemi. Rekomandohet monitorimi i kujdesshëm i glukozës.

Omeprazoli

Klaritromicina (500 mg çdo 8 orë) u ishte dhënë në kombinim me omeprazol (40 mg në ditë) subjekteve të rritur e të shëndoshë. Përqendrimet në gjendje të qëndrueshme në plazmë të omeprazolit ishin rritur (C_{max} , AUC_{0-24} dhe $t_{1/2}$ ishte rritur me 30%, 89%, dhe 34%, respektivisht), me dhënien e njëkohshme të klaritromicinës. Vlera mesatare 24 orëshe gastrike e pH-së ishte 5,2 kur omeprazoli ishte dhënë si i vetëm dhe 5,7 kur omeprazoli ishte dhënë bashkë me klaritromicinë.

Sildenafil, tadalafil, dhe vardenafil

Secili nga këta inhibitorë të fosfodiesterazës metabolizohet, së paku pjesërisht, nga CYP3A-ja dhe CYP3A-ja mund të inhibohet nga klaritromicina që merret në të njëjtën kohë. Dhënia e klaritromicinës bashkë me sildenafil, tadalafil apo vardenafil me gjasë do të rezultonte në rritjen e ekspozimit të rritur të inhibitorëve të fosfodiesterazës. Reduktimi i dozave të sildenafilit, tadalafilit dhe vardenafil duhet të merret në konsideratë kur këto barëra merren bashkë me klaritromicinë.

Teofilina, karbamazepina

Rezultatet e studimeve klinike tregojnë që ka pasur një rritje të ulët, por statistikisht të konsiderueshme ($p \leq 0,05$) të teofilinës qarkulluese apo niveleve të karbamazepinës në rastet kur cilado nga këto barëra janë dhënë njëkohsisht me klaritromicinën. Mund të merret në konsideratë reduktimi i dozës.

Tolterodina

Rruga kryesore e metabolizimit për tolterodinën është përmes isoformës 2D6 të citokromit P450 (CYP2D6). Megjithatë, në nëngrupin e grupit që u mungon CYP2D6, rruga e identifikuar e metabolizimit është përmes CYP3A-së. Në këtë nëngrup të popullatës, inhibimi i CYP3A rezulton në përqendrimet konsiderueshëm më të larta të tolterodinës në serum. Reduktimi i dozës së tolterodinës mund të jetë e nevojshme në rastet e pranishme të inhibitorëve të CYP3A, siç është klaritromicina, në grupin me metabolizues të dobët CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinat (p.sh. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kur midazolam është dhënë bashkë me tabletat klaritromicinë (500 mg dy herë në ditë), AUC e midazolam ishte rritur 2,7 fish pas dhënies intravenoze të midazolam-it dhe 7 fish pas dhënies orale. Dhënia e njëkohshme e midazolam-it oral dhe klaritromicinës duhet shmangur. Nëse midazolami intravenoz jepet bashkë me klaritromicinën, pacienti duhet monitoruar me kujdes për të mundur rregullim të dozës. Përkujdesja e njëjtë duhet aplikuar edhe me benzodiazepinat tjera që metabolizohen nga CYP3A, duke përfshirë triazolam-in dhe alprazolam-in. Për benzodiazepinat që nuk varen nga CYP3A-ja për eliminimin e tyre (temazepam, nitrazepam, lorazepam), vështirë se mund të ketë ndërveprim që është klinikisht i rëndësishëm me klaritromicinën.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ka pasur raportime pas marketingut për ndërveprime të barit dhe efekte në sistemin nervor qendror (SNQ) (p.sh. përgjumje dhe huti) me përdorimin e njëkohshëm të klaritromicinës dhe triazolamit. Sugjerohet monitorimi i pacientëve për rritje të efekteve farmakologjike në SNQ.

Ndërveprimet tjera të barit

Aminoglikosidet

Këshillohet të kihet kujdes lidhur me dhënien e njëkohshme të klaritromicinës me barërat tjera ototoksike, posaçërisht me aminoglikoside (shiko seksionin 4.4).

Colchicina

Colchicina është substrat për të dyja, CYP3A-në dhe transportuesin e efluksit, P-glikoproteinën (Pgp). Klaritromicina dhe makrolidet tjera dihet se inhibojnë CYP3A-në dhe Pgp-në. Kur klaritromicina dhe colchicine jepen bashkë, inhibimi i Pgp-së dhe/ose CYP3A-së nga klaritromicina mund të çojë në ekspozim të rritur të colchicinës. Pacientët duhet të monitorohen për simptoma klinike të toksicitetit me colchicine (shiko seksionin 4.3 dhe 4.4).

Digoksina

Digoksina mendohet se është substrat për transportuesin e efluksit, P-glikoproteinën (Pgp). Klaritromicina dihet se inhibon Pgp-në. Kur klaritromicina dhe digoksina jepen së bashku, inhibimi i Pgp-së nga klaritromicina mund të çojë në rritje të ekspozimit të digoksinës. Rritjet e përqendrimit të digoksinës në serum të pacientët që marrin klaritromicinë dhe digoksinë njëkohësisht janë raportuar gjithashtu edhe në vërtetimet pas marketingut. Disa pacientë kanë treguar shenja klinike që përputhen me ato të toksicitetit me digoksinë, duke përfshirë aritmitë potencialisht fatale. Përqendrimet e digoksinës në serum duhet të monitorohen me kujdes derisa pacientët janë duke marrë digoksinë dhe klaritromicinë në të njëjtën kohë.

Zidovudine

Dhënia e njëkohshme orale e tabletave klaritromicinë dhe zidovudinë pacientëve të rritur të infektuar me HIV mund të rezultojë në përqendrime të ulura në gjendje të qëndrueshme të zidovudinës. Meqë klaritromicina duket se interferon në absorbimin e zidovudine orale të dhënë në të njëjtën kohë, ky ndërveprim mund të shmanget në shkallë të madhe duke rregulluar orarin e marrjes së dozave të klaritromicinës dhe zidovudinës për të mundësuar një interval prej 4 orësh ndërmjet marrjes së secilit barë. Ky ndërveprim nuk duhet se paraqitet te pacientët pediatrik të infektuar me HIV që marrin suspension klaritromicinë me zidovudinë apo dideoksinozinë. Ky ndërveprim vështirë se ndodhë kur klaritromicina jepet përmes injektimit intravenoz.

Fenitoin dhe valproat

Ka pasur raportime spontane apo të publikuara lidhur me ndërveprimet e inhibitorëve të CYP3A-së, duke përfshirë klaritromicinën, me barëra që nuk është menduar se metabolizohen nga CYP3A-ja (p.sh. fenitoina dhe valproate). Rekomandohen përcaktimet e nivelit në serum për këto barëra kur jepen në të njëjtën kohë me klaritromicinë. Ka pasur raportime të niveleve të ngritura në serum.

Ndërveprimet Bi-direksionale të barit

Atazanavir

Të dyja, klaritromicina dhe atazanavir janë substrate dhe inhibitorë të CYP3A, dhe ka dëshmi për ndërveprimin bi-direksional të barit. Dhënia e klaritromicinës (500 mg dy herë në ditë) bashkë me atazanavir (400 mg një herë në ditë) ka rezultuar në rritje 2 fish të ekspozimit të klaritromicinës dhe rënie 70% në ekspozimin ndaj 14-OH-klaritromicinës, me 28% rritje në AUC-në e atazanavirit. Për shkak të dritares së madhe terapeutike për klaritromicinë, nuk është i nevojshëm reduktim i dozës për pacientët me funksion renal normal. Për pacientët me funksion mesatar renal (klirens të kreatininës 30 deri 60 ml/min), doza e klaritromicinës duhet të reduktohet me 50%. Për pacientët me pastrim të

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

kreatininës < 30 ml/min, doza e klaritromicinës duhet të reduktohet me 75% duke përdorur formulimin e përshtatshëm të tij. Dozat e klaritromicinës më të mëdha se 1000 mg në ditë nuk duhen dhënë bashkë me inhibitorë të proteazës.

Bllokuesit e kanalit të kalciumit

Sa i përket dhënies së njëkohshme të klaritromicinës dhe bllokuesve të kanaleve të kalciumit që metabolizohen nga CYP3A4 (p.sh. verapamil, amlodipine, diltiazem) këshillohet që të kihet kujdes për shkak të rrezikut nga hipotensioni. Përqendrimet e klaritromicinës në plazma si dhe të bllokuesve të kanaleve të kalciumit mund të rriten për shkak të ndërveprimit. Hipotensioni, bradiaritmitë dhe acidoza laktike janë vërejtur te pacientët që marrin njëkohësisht klaritromicinë dhe verapamil.

Itraconazole

Edhe klaritromicina edhe itraconazoli janë substrate dhe inhibitorë të CYP3A-së, që çon në ndërveprim bi-direksional të barit. Klaritromicina mund të rrisë nivelet e itaconazole në plazmë, ndërsa itraconazole mund të rrisë nivelet e klaritromicinës në plazmë. Pacientët që marrin njëkohësisht itraconazole dhe klaritromicinë duhet të monitorohen prej së afërmi për shenja apo simptoma të efekteve të rritura apo të prolonguara farmakologjike.

Saquinavir

Të dyja, klaritromicina dhe saquinavir janë substrate dhe inhibitorë të CYP3A-së, dhe ka dëshmi për ndërveprimin bi-direksional të barit. Dhënia e klaritromicinës (500 mg dy herë në ditë) bashkë me saquinavir (kapsula të buta gjelatinoze, 1200 mg tri herë në ditë) 12 vullnetarëve të shëndoshë ka rezultuar në vlera në gjendje të qëndrueshme të AUC-së dhe C_{max} të saquinavir të cilat ishin 177% dhe 187% më të larta sesa ato që vërehen vetëm me saquinavir. Vlerat për AUC dhe C_{max} të klaritromicinës ishin afërsisht 40% më të larta sesa ato që vërehen vetëm me klaritromicinë. Kur të dy barërat jepen bashkë për një kohë të kufizuar dhe në doza/formulime të studiuar nuk është e nevojshme rregullimi i dozës. Vërejtjet nga studimet për ndërveprim të barërave ku është përdorur formulimi i kapsulës së butë gjelatinoze mund të mos jenë reprezentuese të efekteve që vërehen me përdorimin e kapsulave të forta gjelatinoze të saquinavir. Vërejtjet nga studimet e ndërveprimit të barërave të kryera vetëm me saquinavir mund të mos jenë përfaqësuese të efekteve që vërehen me terapinë me saquinavir/ritonavir. Kur saquinavir jepet bashkë me ritonavir, duhet pasur në konsideratë efektet potenciale të ritonavir-it në klaritromicinë.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqimi me gj

Shtatzënia

Nuk janë bërë studime në njerëz për efektet e dëmshme të klaritromicinës gjatë shtatzënisë. Bazuar në rezultatet variable që janë marrë nga studimet në kafshë dhe përvoja tek njerëzit, nuk mund të përjashtohet mundësia e efekteve negative në zhvillimin e embrionit. Në disa studime vëzhguese që e kanë vlerësuar ekspozimin ndaj klaritromicinës gjatë tremujorit të parë dhe të dytë është raportuar rrezik i shtuar nga aborti, krahasuar me mospërdorimin e antibiotikëve ose përdorimin e antibiotikëve të tjerë gjatë periudhës së njëjtë. Studimet epidemiologjike në dispozicion për rrezikun nga keqformimet e mëdha kongjenitale me përdorimin e makrolideve, përfshirë klaritromicinën gjatë shtatzënisë, japin rezultate kontradiktore. Prandaj, përdorimi gjatë shtatzënisë nuk këshillohet pa i vlerësuar me kujdes benefitet krahas rreziqeve.

Ushqimi me gj

Siguria e klaritromicinës për përdorim gjatë ushqyerjes me gj të foshnjave nuk është vërtetuar. Klaritromicina ekskretohet në qumështin e gjirit të njeriut në sasi të vogla. Është vlerësuar se një foshnjë që ushqehet ekskluzivisht me gj do ta merrte rreth 1,7% të dozës së klaritromicinës të përshtatur sipas peshës së nënës. Prandaj, nënat nuk duhet të ushqejnë me gj gjatë trajtimit.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Fertiliteti

Tek minjtë, studimet e fertilitetit nuk kanë treguar asnjë dëshmi të efekteve të dëmshme (shih pjesën 5.3).

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Nuk ka të dhëna lidhur me efektet e klaritromicinës në zotësinë për të vozitur apo përdorur makineritë. Mundësia për marramendje, vertigo, huti apo çorientim, që mund të paraqiten me marrjen e barit, duhet të merret në konsideratë para se pacientët të vozisin apo të përdorin makineritë.

4.8 Efektet e padëshirueshme

a) Përmbledhje e profilit të sigurisë

Reagimet më të shpeshta dhe të zakonshme negative që lidhen me terapinë me klaritromicinë si për të rriturit ashtu edhe për popullatën pediatrike janë dhimbja abdominale, diarreja, nauzea, vjellja dhe shtrembërimi i shijes. Këto reagime negative janë zakonisht të lehta për kah intensiteti dhe janë konsistente me profilin e njohur të sigurisë së antibiotikëve makrolid (shiko seksionin b të seksionit 4.8).

Nuk kishte dallim të konsiderueshëm në incidencën e këtyre reagimeve negative gastrointestinale gjatë eksperimenteve klinike ndërmjet grupeve të pacientëve me ose pa infeksione miobakteriale para-ekzistuese.

b) Përmbledhje tabelare e reaksioneve negative

Tabela në vijim paraqet reagimet negative të raportuara në eksperimentet klinike dhe nga përvoja pas marketingut me tabletat klaritromicinë me lëshim të menjëhershëm, granula për suspension oral, pluhur për solucion për injektim, tableta me lëshim të prolonguar.

Reagimet që konsiderohen që së paku kanë gjasë që të lidhen me klaritromicinë janë paraqitur sipas klasës së sistemeve të organeve dhe shpeshtësisë duke përdorur kategorizimin në vijim:

- Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$),
- E zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- E pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$),
- E rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$),
- Shumë e rrallë ($< 1/10,000$),
- Nuk njihen (reagimet negative nga përvoja pas marketingut nuk mund të vlerësohen nga të dhënat në dispozicion).

Në secilin grupim të shpeshtësisë, reagimet negative janë paraqitur me renditje sipas ashpërsisë në rënie, atëherë kur ashpërsia ka mundur të matet.

	E zakonshme	E pazakonshme	Nuk njihen
Infeksionet dhe infestimet		candidiasis, gastroenterit ¹ , infeksion ² , infeksion vaginal	kolit pseudomembranoz, erizipelë
Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe atij limfatik		leukopenia, neutropenia ³ , trombocitemia ² , eozinofilia ³	agranulocitoza, trombocitopenia
Çrregullimet e sistemit të imunitetit ⁴		hipersenzitiviteti	reaksion anafilaktik, angioedema
Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri		anoreksia, rënie e oreksit	hipoglikemia ⁵

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet psikiatrike	insomnia	ankthi, nervozizëm ² ,	çrregullim psikotik, gjendje hutie, depersonalizim, depresion, çorientim, halucinacion, ëndrra jonormale
Çrregullimet e sistemit nervor	disgeusia, kokëdhimbje	marramendje, përgjumje ⁵ , dridhje	konvulzion, ageusia, parosmia, anosmia, paraestezia
Çrregullimet e veshit dhe labirintit		vertigo, dëmtim i të dëgjuarit, tinit	mungesë dëgjimi
Çrregullimet kardiake		elektrokardiogrami i prolonguar i QT-së ⁶ , palpitacione	torsades de pointes ⁷ , takikardi ventrikulare, fibrilacion ventrikulare ⁷
Çrregullimet vaskulare			hemorragji ⁸
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale		epistaksë ¹	
Çrregullimet gastrointestinale	diarre ⁸ , vjellje, dispepsi, nauze, dhimbje abdominale	sëmundja e refluxit gastroezofagal ¹ , gastrit, proktalgji ¹ , stomatit, glosit, fryrje abdominale ³ , kapsllëk, tharje e gojës, eruktacion, flatulencë	pankreatit akut, çngjyrim i gjuhës, çngjyrim i dhëmbëve
Çrregullimet hepatobiliare	analiza e testit të mëlçisë jonormal	kolestazë ³ , hepat ³ , rritje e alaninë aminotransferazës, rritje e aspartat aminotransferazës, rritje e gama-glutamilttransferazës ³	dëmtim hepatic ⁹ , verdhëz, hepatocelulare
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	skuqe, hiperhidrozë	prurit, urtikari, skuqe, makulopapular ²	reaksionet negative të rënda lëkurore (SCAR) (p.sh. pustuloza ekzantematose akute e gjeneralizuar (AGEP)), sindroma Stevens-Johnson ⁴ , nekroliza toksike epidermale ⁴ , skuqe nga barërat me eozinofili dhe simptoma sistematike (DRESS), akne
Çrregullimet e indit muskulo-skeletor dhe atij lidhës		spazmat muskulore ² , mialgjia ¹	rabdomioliza ^{1,10} , miopatia
Çrregullimet renale dhe urinare			dëmtim renal, nefrit intersticial
Çrregullime të përgjithshme dhe		malazë ³ , pireksi ² , astenia, dhimbje gjoksi ³ , të dridhura ³ , lodhje ³	

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

gjendjet e vendit të dhënies			
Kërkimet		rritja e fosfatazës alkaline në gjak ³ , rritja e dehidrogjenazës laktate në gjak ³	rritja e INR-së ⁷ , prolongim i kohës së protrombimit ⁷ , ngjyra jonormale e urinës

¹ ADR-të e raportuara vetëm për formulimin e tabletave me veprimtë prolonguar

² ADR-të e raportuara vetëm për formulimin me granula për suspension oral

³ ADR-të e raportuara vetëm për formulimin e tabletave me veprim të menjëhershëm

^{4, 6, 8, 9} Shiko seksionin a)

^{5, 7, 10} Shiko seksionin c)

c) *Përshkrimi i reagimeve negative të përzgjedhura*

Në disa raporte të rabdomiolizës, klaritromicina ishte dhënë në të njëjtën kohë me statina, fibrate, colchicine apo alopurinol (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4).

Ka pasur raporte pas marketingut për ndërveprime të barit dhe efekte në sistemin nervor qendror (SNQ) (p.sh. përgjumje apo huti) me përdorimin e njëkohshëm të klaritromicinës dhe triazolomit. Sugjerohet monitorimi i pacientëve për rritje të efekteve farmakologjike në SNQ (shiko seksionin 4.5).

Ka pasur raporte të rralla të tabletave klaritromicinë me lëshim të prolonguar në jashtëqitje, shumë nga të cilat janë paraqitur te pacientët me çrregullime gastrointestinale anatomike (duke përfshirë ileostominë apo kolostominë) apo funksionale me kohë të shkurtuar të kalimit GI. Në disa raporte, mbetje të tabletës janë paraqitur në raste të diarresë. Rekomandohet që pacientët tek të cilët paraqiten mbetje të tabletës në jashtëqitje dhe nuk ndodhin përmirësime në gjendjen e tyre, që të ndryshojnë formën e klaritromicinës së marrë (p.sh. suspension) apo të ndryshojnë antibiotikun.

Popullata e veçantë: reagimet negative te pacientët me imunitet të komprometuar (shiko seksionin e).

d) *Popullata pediatrike*

Eksperimentet klinike janë realizuar duke përdorur klaritromicinë suspension për fëmijë te fëmijët nga 6 muaj deri në 12 vjeç. Prandaj, fëmijët nën moshën 12 vjeçare duhet të përdorin klaritromicinë suspension për fëmijë. Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për të rekomanduar regjimin e dozimit për përdorimin e klaritromicinës në formën IV te pacientët e moshës 18 vjeç e më pak.

Shpeshtësia, lloji dhe serioziteti i reagimeve negative te fëmijët priten të jenë të njëjta sikur te të rriturit.

e) *Grupet tjera të veçanta të popullatës*

Pacientët me sistem imunitar të kompromentuar

Te pacientët me SIDA dhe të tjerët me sistem imunitar të kompromentuar të trajtuar me doza më të larta të klaritromicinës për periudha më të gjatë kohore për infeksione mykobakteriale ka qenë shpesh e vështirë të dallohen ngjarjet negative që ka qenë e mundur se janë lidhur me dhënien e klaritromicinës nga shenjat e sëmundjes së Virusit të Mungesës së Imunitetit te Njeriu (HIV) apo të sëmundjeve të njëkohshme.

Te pacientët e rritur, reagimet negative të raportuara më së shpeshti nga pacientët e trajtuar me doza të plota ditore prej 1000 mg dhe 2000 mg klaritromicinë ishin: nauzea, vjellja, shtrembërimi i shijes, dhimbja abdominale, diarreja, skuqja, fryrja, kokëdhembja, kapsllëku, çrregullimi në të dëgjuar,

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ngritjet e Serum Glutamik Oksaloacetik Transaminazës (SGOT) dhe Serum Glutamik Pyruvate Transaminazës (SGPT). Ngjarje tjera shtesë të paraqitura rrallë përshinin dispenë, insomninë dhe tharjen e gojës. Incidencat ishin të krahasueshme për pacientët e trajtuar me 1000 mg dhe 2000 mg, por ishin përgjithësisht rreth 3 deri 4 herë më të shpeshta për pacientët që merrnin dozën e plotë ditore prej 4000 mg klaritromicinë.

Te këta pacientë me imunitet të kompromentuar, vlerësimet e vlerave laboratorike janë bërë duke analizuar ato vlera jashtë niveleve seriozisht jonormale (p.sh. kufiri ekstrem i lartë apo i ulët) për testimin specifik. Mbi bazën e këtyre kritereve, rreth 2% deri 3% e pacientëve që merrnin 1000 mg apo 2000 mg klaritromicinë në ditë kishin nivele jonormale të ngritura seriozisht të SGOT-së dhe SGPT-së, dhe numër jonormal të ulët të qelizave të bardha të gjakut dhe pllakëzave të gjakut. Një përqindje më e ulët e pacientëve në këto grupe dozimi gjithashtu kishin nivele të ngritura të Nitrogjen Uresë në Gjak. Pak më shumë paraqitje të vlerave jonormale janë vërejtur për pacientët që merrnin 4000 mg në ditë, në të gjithë parametrat përveç Qelizave të Bardha të Gjakut.

Raportimi i reagimeve negative të dyshuara

Raportimi i reagimeve negative pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit benefit/rrezik për produktin mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo reagimesh negative të dyshuara në sistemin kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Raportet tregojnë që nga gëlltita e sasive të mëdha të klaritromicinës mund të pritët që të shkaktohen simptoma gastrointestinale. Një pacient i cili kishte të kaluar me çrregullim bipolar kishte gëlltitur tetë gram klaritromicinë dhe tek ai ishin shfaqur gjendje e ndryshuar mendore, sjellje paranoitale, hipokalemi dhe hipoksemi.

Reagimet negative me të cilat shoqërohet mbidozimi duhet të trajtohen me eliminim të shpejtë të barit të paabsorbuar dhe me masa mbështetëse. Ngjashëm sikur me makrolidet tjera, nivelet e klaritromicinës në serum nuk pritët që të ndikohen dukshëm nga hemodializa apo dializa peritoneale.

Në rast të mbidozimit, klaritromicina IV (pluhur për solucion për injektim) duhet të ndërpritët dhe duhet të fillohen të gjitha masat tjera të përshtatshme mbështetëse.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: anti-infektiv për përdorim sistematik, makrolid, kodi ATC: J01FA09.

Mekanizmi i veprimit

Klaritromicina është makrolid gjysëm-sintetik derivat i eritromicinës. Makrolidet lidhen me pikën-P të nën-njësisë 50S ribozomale dhe inhibojnë sintezën e proteinave. Kjo rezulton në pengim të funksionimit normal të qelizës bakteriale. Për shkak të strukturës shumë të ndryshme të ribozomeve qelizore njerëzore, ndalohet lidhja e makrolideve me këto ribozome, që me siguri është shkaktari për toksicitet të ulët të makrolideve te njerëzit. Kloramfenikoli dhe linkosamidet në disa baktere bëjnë konkurrencë për lidhje me pikat-P, që rezulton në veprim antagonist.

Krahas klaritromicinës, edhe metaboliti i saj, 14-hidroksiklaritromicina, është gjithashtu efektive. Ai është dy herë më efektiv kundër *Haemophilus influenzae* sesa vet klaritromicina.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Veprimi primar i makrolideve është bakteriostatik. Megjithatë, veprimi i tyre varet nga sasia e makrolidit, numri i baktereve të pranishme dhe faza e ciklit jetësor të baktereve kur fillohet dhënia e antibiotikut. Klaritromicina, sikur makrolidet tjera, mundet gjithashtu të shfaq veprim baktericidal, konkretisht në *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* dhe *Moraxella catarrhalis*. Hulumtimet deri më tani me makrolide tregojnë që indikatori më i mirë për efikasitetin e makrolideve është parashikimi i kohës kur përqendrimi në serum i këtij antibiotiku është mbi MIC.

Efikasiteti antibakterial

Klaritromicina ushtron veprim bakteriostatik dhe baktericidal në një numër të konsiderueshëm klinikisht të baktereve gram-pozitive dhe gram-negative, që mund të jenë aerobe, anaerobe apo anaerobe fakultative, bakteret tjera (mykoplazmat, ureaplazmat, klamydia, legionelle) dhe mykobakteret jotipike.

Tabela 1: Bakteret e ndjeshme në klaritromicinë

Baktere aerobike, gram-pozitive	Baktere aerobike, gram-negative	Baktere anaerobike
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Baktere Gram-pozitive
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	Baktere Gram-negative
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Mikroorganizmat tjera		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium</i> complex	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	

Procedura e standardizuar (NCCLS) e bazuar në metodën e hollimit përdoret për përcaktimin e ndjeshmërisë së baktereve në klaritromicinë. Bakteri është i ndjeshëm në klaritromicinë nëse MIC është ≤ 2 µg/ml dhe rezistent nëse MIC është ≥ 8 µg/ml. Për streptococci, duke përfshirë *Streptococcus pneumoniae*, kufiri për ndjeshmëri është MIC $\leq 0,25$ µg/ml dhe kufiri për rezistencë është MIC $\geq 1,0$ µg/ml. *Haemophilus influenzae* është e ndjeshme nëse MIC është ≤ 8 µg/ml dhe rezistente nëse MIC ≥ 32 µg/ml.

Në vitin 2004, Sistemi Evropian për Mbikëqyrjen e Rezistencës Antimikrobiale (EARSS), në të cilin marrin pjesë 28 shtete, publikoi të dhënat lidhur me rezistencën e sforcimeve invazive të *Streptococcus pneumoniae* për periudhën 1999-2002. Rezistenca e përgjithshme e pneumococci në penicilinë ishte 10%, në eritromicinë 17% dhe 6% e pneumococci ishin rezistent në penicilinë dhe eritromicinë. Rezistenca në penicilinë dhe eritromicinë ishte më e lartë në vendet e Evropës Jugore, posaçërisht në Spanjë dhe Francë, ku ishte më shumë se 25%.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klaritromicina është e qëndrueshme në praninë e acidit gastrik. Biodiponueshmëria është afërsisht 55% e dozës së dhënë në mënyrë orale. Ushqimi mund të ngadalësojë absorbimin, por nuk ndikon ndjeshëm në biodiponueshmërinë e klaritromicinës. Rreth 20% e klaritromicinës metabolizohet shpejtë në 14-hidroksiklaritromicinë, e cila ka efekt të ngjashëm biologjik me klaritromicinën. Te vullnetarët e shëndoshë, ajo arrin përqendrimet në serum që janë në proporcion me madhësinë e dozave orale. Ajo arrin përqendrime maksimale në serum në më pak se 3 orë. Pas marrjes së dozës së vetme orale prej 250 mg klaritromicinë, përqendrime mesatare janë nga 0,62 µg/ml në 0,84 µg/ml; pas marrjes së dozës së vetme prej 500 mg klaritromicinë, ato janë prej 1,77 µg/ml në 1,89 µg/ml. Përqendrime përkatese të metabolitit 14-hidroksi janë nga 0,4 µg/ml në 0,7 µg/ml pas dozës prej 250 mg dhe nga 0,67 µg/ml në 0,8 µg/ml pas dozës prej 500 mg. Vlerat e hapësirës nën lakoren e përqendrimit - kohës (AUC x koha) janë 4 µg/ml x h pas dozës prej 250 mg dhe 11 µg/ml x h pas dozës prej 500 mg.

Përqendrime në gjendje të qëndrueshme arrihen pas dozës së pestë prej 250 mg klaritromicinë dy herë në ditë; përqendrimi maksimal i klaritromicinës është 1 µg/ml dhe i 14-hidroksiklaritromicinës 0,6 µg/ml.

Te fëmijët që marrin klaritromicinë në formë të suspensionit oral, d.m.th. 7,5 mg/kg të peshës trupore çdo 12 orë, përqendrime maksimale në gjendje të qëndrueshme janë nga 3 µg/ml në 7 µg/ml dhe përqendrime përkatese të metabolitit 14-hidroksi nga 1 µg/ml në 2 µg/ml.

Shpërndarja

Makrolidet kanë shkallë të ulët të jonizimit dhe janë të tretshme në yndyra, gjë që mundëson penetrimit të mirë në lëngjet dhe indet trupore. Në përgjithësi, përqendrime të cilat klaritromicina i arrin në inde janë rreth 10 herë sa ato në serum. Përqendrime të larta gjenden në mushkëri (8,8 mg/kg), bajame (1,6 mg/kg), membranë mukozale nazale, lëkurë, pështymë, qeliza alveolare, gëllezë dhe në veshin e mesëm. Vëllimi i shpërndarjes së klaritromicinës në vullnetarë të shëndetshëm pas dozës së vetme prej 250 mg apo 500 mg është 226 deri 266 l apo 2,5 l/kg. Vëllimi i shpërndarjes së 14-hidroksiklaritromicinës është 304 deri 309 l. Lidhja e klaritromicinës me proteinat e serumit është e ulët dhe e kthyeshme.

Biotransformimi dhe eliminimi

Klaritromicina metabolizohet në mëlçi. Janë gjetur së paku 7 metabolitë. Më i rëndësishëm është 14-hidroksiklaritromicina. Klaritromicina ekskretohet në urinë si metabolit apo e pandryshuar dhe në një përqindje më të vogël në jashtëqitje (4%). Rreth 20% nga doza 250 mg dhe 30% nga doza 500 mg ekskretohet e pandryshuar në urinë. 10 deri 15% e dozës ekskretohet në urinë si 14-hidroksiklaritromicinë.

Gjysmë-jeta e klaritromicinës në dozën prej 250 mg/12 orë është 3 deri 4 orë, ndërsa në dozë prej 500 mg/12 orë, 5 deri 7 orë.

Ndikimi i moshës dhe sëmundjes në farmakokinetikë

Fëmijët dhe foshnjat: Bazuar në studime, farmakokinetika e klaritromicinës te fëmijët në dozë prej 7,5 mg/kg të peshës trupore dy herë në ditë janë të ngjashme me farmakokinetikën te të rriturit.

Të moshuarit: Rezultatet tregojnë që nuk janë të nevojshme rregullimet e dozës te pacientët e moshuar përveç nëse kanë funksion renal të dëmtuar rëndë.

Ndikimi i sëmundjes në farmakokinetikë: Pas dozës orale prej 200 mg klaritromicinë, janë vërejtur rritje në përqendrime maksimale dhe AUC dhe rënie në eliminimin e klaritromicinës te pacientët me dëmtim të rëndë renal krahasuar me vullnetarë të shëndetshëm. Te pacientët me dëmtim të rëndë renal, eliminimi i përgjithshëm i klaritromicinës kishte rënë nga 26,5% në 3,3% krahasuar me të rriturit e shëndetshëm. Këto rezultate tregojnë që është e domosdoshme të zvogëlohet doza apo të zgjatet intervali i dozimit te pacientët me dëmtim të rëndë renal.

Përqendrime në gjendje të qëndrueshme të klaritromicinës te pacientët me çrregullim hepatic nuk dallojnë nga përqendrime te subjektet e shëndoshë, ndërsa përqendrime të metabolitit 14-hidroksi janë më të ulëta.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Efektet në studimet jo-klinike janë vërejtur vetëm në ekspozime që konsiderohen që tejkalojnë mjaftueshëm maksimumin e ekspozimit njerëzor, që tregojnë relevancë të vogël për përdorim klinik. Studimet kanë treguar toksicitet të ulët akut të klaritromicinës në kafshët laboratorike. LD₅₀ ishte nga 1,5 g/kg deri > 5 g/kg pas dhënies orale dhe nga 0,7 g/kg deri > 5,0 g/kg pas dhënies parenterale. Dhënia e përsëritur e dozave shumë të mëdha (dy deri tetë herë maksimumi i dozës për njerëz) ka treguar që klaritromicina ka efekte hepatotoksike dhe nefrotoksike dhe efekte të dëmshme në traktin gastrointestinal. Pas tërheqjes së barit, vlerat e ndryshuara të analizave të funksionit të mëlçisë janë kthyer në vlera normale.

Fertiliteti, reproduktiviteti dhe teratogjeniteti

Studimet e kryera tek minjtë me doza nga goja deri në 500 mg/kg/ditë (doza më e lartë e lidhur me toksicitetin renal të hapur) nuk kanë demonstruar asnjë provë për efekte negative të lidhura me klaritromicinën në fertilitetin mashkullor. Kjo dozë korrespondon me një dozë ekuivalente për njerëzit (HED) prej afro 5 herë më të madhe se doza maksimale e rekomanduar për njerëzit (MRHD) në bazë prej një mg/m² për një person që i ka 60 kg.

Studimet e fertilitetit dhe reproduktivitetit tek minjtë femra kanë dëshmuar se një dozë ditore prej 150 mg/kg/ditë (doza më e lartë e testuar) nuk ka shkaktuar asnjë efekt negativ në ciklin e estrusit, fertilitetin, lindjen dhe numrin dhe qëndrueshmërinë e pasardhësve. Studimet e teratogjenitetit oral tek minjtë (Wistar dhe Sprague-Dawley), lepujt (Zelandës e Re e Bardhë) dhe majmunët cinomolgë nuk kanë arritur të demonstrojnë ndonjë teratogjenitet nga klaritromicina në dozat më të larta të testuara deri në 1.5, 2.4 dhe 1.5 herë më të mëdha se MRHD2 në bazë prej një mg/m² tek speciet përkatëse. Megjithatë, një studim i ngjashëm tek minjtë Sprague-Dawley ka dëshmuar incidencë të ulët (6%) të anomalive kardiovaskulare, të cilat dukej se janë paraqitur për shkak të shprehjes spontane të ndryshimeve gjenetike. Dy studime tek minjtë kanë shfaqur incidencë të ndryshueshme (3-30%) të qiellzës në ~ 5 herë më shumë se MRHD në një mg/m² për një individ që i ka 60 kg. Humbje embrionale është vërejtur tek majmunët, por vetëm në nivele të dozave që kanë qenë qartazi toksike për nënat.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Film tableta të mbështjellura prej 250 mg dhe 500 mg

- *Bërthama e tabletës:*

amidon misri
celulozë mikrokristaline (E460)
silikat koloidal anhidroz (E551)
amidon i paraxhelatinizuar
kalium polakrilin
talk (E553b)
stearat magnezi (E470b)

- *Film mbështjellësi:*

hipromelozë (E464)
talk (E553b)
oksid hekuri i verdhë (E172)
dioksid titani (E171)
propilen glikol (E1520)

Granulat për suspension oral prej 125 mg/5 ml

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

karbomer
 povidon (E1201)
 hipromellozë ftalat
 talk (E553b)
 vaj virgjin kastori
 rrëshirë ksantan (E415)
 shije e bananes (saharozë)
 acid citrik (E330)
 sorbat kaliumi (E202)
 silikat koloidal anhidroz (E551)
 dioksid titani (E171)
 saharozë

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërinë në raft

Film tabletat tëmbështjellura: 5 vite
 Granulat për suspension oral: 2 vite

Afati i qëndrueshmërisë pas përgatitjes së suspensionit oral

Suspensionit i përgatitur mund të përdoret për 14 ditë nëse ruhet në temperaturë nën 25°C dhe i mbrojtur nga drita.

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Film tabletat të mbështjellura

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

Për këtë produkt mjekësor nuk kërkohet ndonjë kusht i veçantë për temperaturë.

Granulat për suspension oral

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

Për kushte të ruajtjes së produktit mjekësor të përgatitur, shiko seksionin 6.3.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e shishes

Blister (foli Alu, foli PVC/PVDC): 14 film tabletat të mbështjellura me nga 250 mg (2 blistera me nga 7 tableta), në kuti.

Blister (foli Alu, foli PVC/PVDC): 14 film tabletat të mbështjellura me nga 500 mg (2 blistera me nga 7 tableta), në kuti.

Shishe (xham me ngjyrë kafe në të verdhë e klasës hidrolitike III sipas Ph. Eur.), kapak PE, shiringë orale me cilindër nga PE dhe kapak nga PE, ndërsa plunzher nga PS (me shkallë nga 1 ml deri 5 ml në ngritje shkallësh me 0,2 dhe 1,25 ml): 25 g granula për përgatitje të përzierjes prej 60 ml të suspensionit oral prej 125 mg/5 ml, në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta për hedhje.

Cilido produkt i papërdorur apo mbeturinë e produktit duhet të hidhet në pajtueshmëri me kërkesat vendore.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

Film tabletat të mbështjellura

250 mg film tabletat të mbështjellura: PMA 019/16/11/2016

500 mg film tabletat të mbështjellura: PMA 020/16/11/2016

Granula për suspension oral

125 mg/5 ml granula për suspension oral: PMA 021/16/11/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë:

- 250 mg film tabletat të mbështjellura: 04/12/2008
- 500 mg film tabletat të mbështjellura: 04/12/2008
- 125 mg/5 ml granula për suspension oral: 04/12/2008

Data e ripërtëritjes së fundit:

- 250 mg film tabletat të mbështjellura: 16/11/2016
- 500 mg film tabletat të mbështjellura: 16/11/2016
- 125 mg/5 ml granula për suspension oral: 16/11/2016

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

Dhjetor, 2022